

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2021/0001410**, solicitud de patente de invención a favor de **DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC.** Título: **“PROTEÍNAS DE UNIÓN MULTIESPECÍFICAS QUE SE UNEN A BCMA, NKG2D Y CD16 Y MÉTODOS DE USO”**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 16678 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 11 de octubre de 2023.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Capítulo Reivindicatorio

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta corresponde a un nuevo capítulo reivindicatorio que pretende reemplazar al previamente presentado. Así, las reivindicaciones encuentran sustento en:

Nueva numeración correspondiente al capítulo reivindicatorio aquí adjunto	Sustento soportado en la solicitud internacional WO 2020/033630
1	Reivindicaciones 2, 21, 32 originalmente presentadas; párrafo [052].

2	Reivindicaciones 2, 21, 32 originalmente presentadas.
3	Reivindicaciones 1, 2, 24 y 33 originalmente presentadas; párrafo [026].
4	Reivindicaciones 1, 2, 24 originalmente presentadas; párrafo [093].
5	Reivindicaciones 1, 2, 24 originalmente presentadas; párrafo [093].
6	Reivindicación 24 originalmente presentada; párrafo [026].
7	Reivindicación 33 originalmente presentada.
8	Reivindicación 4 originalmente presentada.
9	Reivindicación 7 originalmente presentada.
10	Reivindicación 10-11 originalmente presentadas.
11	Reivindicación 10-11 originalmente presentadas.
12	Reivindicación 12 originalmente presentada.
13	Reivindicación 14-15 originalmente presentadas.
14	Reivindicación 16 originalmente presentada.
15	Reivindicación 16 originalmente presentada.
16	Párrafo [0100].
17	Reivindicación 41 originalmente presentada; párrafos [0105], [0111], [0128].

18	Reivindicación 40 originalmente presentada.
19	Reivindicación 41 originalmente presentada; párrafo [0128].
20	Reivindicación 44 originalmente presentada; párrafos [097], [0128].
21	Párrafos [097], [0101] y [0128].
22	Reivindicación 49 originalmente presentada.
23	Párrafos [089], [099] y Figura 1A.
24	Párrafos [089], [099] y Figura 1A.
25	Párrafo [068].
26	Reivindicación 54 originalmente presentada.

Particularmente, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio aquí presentado se refiere a una proteína caracterizada por comprender un primer y segundo sitio de unión a antígeno definidos mediante características esenciales como CDRs de cadena pesada y ligera con secuencias de aminoácidos concretas. Adicionalmente, esta proteína comprende un sitio de unión a antígeno adicional que se una a BCMA y también se caracteriza mediante CDRs. Asimismo, también se menciona una proteína que comprende polipéptidos, una formulación que comprende la proteína definida y una célula que comprende uno o más ácidos nucleicos que codifican la proteína reclamada.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas **no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente**. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486 y encuentra sustento a lo largo de la memoria descriptiva de la solicitud, específicamente en las reivindicaciones originalmente presentadas y la descripción de la solicitud internacional WO 2020/033630.

2. Excepción de Patentabilidad

i) El Examinador asegura que el objeto de las reivindicaciones 55-57 no es patentable, toda vez que reclaman un método de tratamiento en un paciente con cáncer.

ii) En respuesta a lo anterior, me permito señalar que las reivindicaciones 55-57 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta. En consecuencia, considero superadas las objeciones al respecto.

3. Título

i) El Examinador manifiesta que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual sugiere modificarlo.

ii) Con relación al título de la solicitud, contrario a lo mencionado por el Señor Examinador, me permito manifestar que el mismo refleja claramente el objeto descrito por la solicitud y más aún el alcance reclamado en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta y al concepto inventivo total al que tiene derecho el Solicitante. Concretamente, el objeto principal de esta solicitud se dirige a una proteína de unión multiespecífica que se une a BCMA, NKG2D y CD16, el cual no solo refleja el objeto, sino también el campo industrial relacionado con esta solicitud y presenta pleno sustento en el Capítulo Descriptivo de la solicitud.

Por lo anterior, de manera atenta, solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto.

4. Claridad de las Reivindicaciones

i) El Examinador asegura que la reivindicación 1 no es clara porque reclama una proteína multiespecífica que se une a BCMA, NKG2D y CD16, pero no indica las características técnicas esenciales de dicha proteína como su secuencia. Se sugiere incluir la SEQ ID NO: y demás características técnicas esenciales estructurales de la proteína multiespecífica como es el caso de la SEQ ID NO para cada uno de los dominios de unión a antígeno y las CDRs de región variable de cadena pesada y liviana de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo. Además, menciona “o una porción del mismo suficiente para unirse a CD16”, pero no es claro a qué se refiere dicha expresión, se sugiere realizar las aclaraciones respectivas. Adicionalmente, no es clara porque menciona “en donde el scFv que se une a NKG2D está unido al extremo C-terminal del dominio Fc del anticuerpo o una porción del mismo suficiente para unirse a CD16, o un tercer sitio de unión a antígeno que se une a CD16 mediante un enlazador flexible que comprende Gly o Ser”, pero no menciona cuál es el enlazador flexible. Se sugiere mencionar cuál es el enlazador flexible y su SEQ ID NO: en concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Asimismo, el Examinador establece que la reivindicación 2 no es clara porque menciona “que comprende además un sitio de unión al antígeno adicional que se une a BCMA”, pero no menciona las características esenciales del sitio adicional de unión al antígeno que se une a BCMA. Se sugiere mencionar cuáles son las características técnicas esenciales del sitio de unión adicional a BCMA y su SEQ ID NO.

En respuesta a lo anterior, me permito señalar que adjunto al presente memorial de respuesta, se adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio que reemplaza todas las reivindicaciones previamente presentadas.

No obstante, me permito señalar que las reivindicaciones independientes modificadas 1-3 y 23 enumeran las secuencias de aminoácidos en la proteína A49-F4-TriNKET-BCMA (reivindicaciones modificadas 1-3). Específicamente, las reivindicaciones 1 y 2 modificadas enumeran las secuencias de aminoácidos de las seis CDR en cada uno de los sitios de unión a antígeno (primero, segundo y adicional). Ahora bien, en cuanto a la reivindicación 3 modificada, ésta recita las secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera en cada uno de los sitios de unión a antígeno (primero, segundo y adicional); Por otro lado, la reivindicación 23 modificada enumera la secuencia de aminoácidos de las cadenas polipeptídicas de la proteína reclamada. Adicionalmente, las reivindicaciones modificadas 4-22 y 24-26 dependen de las reivindicaciones 1-3 y/o 23. En consecuencia, las reivindicaciones aquí presentadas son claras, por lo que atentamente solicito a ese Despacho aceptar el pliego reivindicatorio aquí presentado y retirar las objeciones al respecto.

ii) El Examinador asegura que las reivindicaciones 8 a 10 y 16 no son claras porque mencionan “*o una parte de este suficiente para unirse a*”, pero no es claro a qué se refiere dicha expresión. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

En cuanto a lo anterior, me permito señalar que dentro de las reivindicaciones aquí presentadas no se recita la expresión “*o una parte de la misma es suficiente para unirse a...*” Por lo tanto, considero las objeciones superadas y atentamente solicito el retiro de las mismas.

iii) El Examinador establece que la reivindicación 9 no es clara porque menciona “un tercer sitio de unión al antígeno que se une a CD16 mediante una bisagra que comprende Ala-Ser”, pero no menciona cuáles son las características técnicas esenciales de la bisagra. Se sugiere mencionar las características técnicas esenciales de la bisagra que comprende Ala-Ser y su SEQ ID NO.

En respuesta a lo anterior, me permito señalar que adjunto al presente memorial de respuesta se adjunta un nuevo pliego reivindicatorio que supera las objeciones de claridad emitidas por el Examinador.

De manera relacionada, me permito resaltar que la reivindicación 14 comprende la característica técnica esencial de la *"bisagra"* como la unión de *"el extremo C-terminal de cada uno de los segundos sitios de unión al antígeno"* y *"el sitio de unión adicional al antígeno"* al *"dominio Fc del anticuerpo que se une a CD16"* (reivindicación 14 aquí presentada). Por otro lado, la reivindicación dependiente 15 menciona la característica técnica esencial adicional de que la bisagra comprende Ala-Ser. En consecuencia, las nuevas reivindicaciones 14 y 15 indican las características técnicas esenciales de la bisagra citada, siendo las mismas claras y concisas por lo que cumplen a cabalidad lo dispuesto en el Artículo 30 de la Decisión 486.

iv) El Examinador asegura que la reivindicación 21 menciona características técnicas esenciales de la proteína multiespecífica y por tanto deberían estar incluidas en la reivindicación independiente. Se sugiere incluir las características técnicas esenciales mencionadas en la reivindicación 21, dentro de la reivindicación independiente 1. Adicionalmente, establece que la reivindicación 21 no es clara porque la SEQ ID NO: 160 comprende aminoácidos variables que no están definidos en la reivindicación. Se sugiere especificar a qué corresponden dichas posiciones variables. Por otro lado, en cuanto a la reivindicación 31, el Examinador señala que no es clara porque la SEQ ID NO: 179 comprende aminoácidos variables que no están definidos en la reivindicación. Se sugiere especificar a qué corresponden dichas posiciones variables.

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar que dentro del capítulo reivindicatorio aquí presentado ninguna de las reivindicaciones modificadas menciona las SEQ ID NO:160 o SEQ ID NO:179. Por consiguiente, las reivindicaciones son claras y las objeciones al respecto se consideran superadas.

v) El Examinador establece que la reivindicación 32 menciona características técnicas esenciales de la proteína multiespecífica y por tanto deberían estar incluidas en la reivindicación independiente. Se sugiere incluir las características técnicas esenciales mencionadas en la reivindicación 32, dentro de la reivindicación independiente 1.

Nuevamente, me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio aquí adjunto si bien se refiere a una proteína, las reivindicaciones establecen todas las características esenciales de la misma para que cualquier persona versada en la materia esté en la capacidad de reproducir la materia. Adicionalmente, las reivindicaciones independientes reclaman características técnicas esenciales que las hacen autosuficientes. De igual forma las reivindicaciones dependientes, además de hacer referencia a las reivindicaciones independientes, adicionan características que de igual forma permiten definir la invención de forma más clara y concisa y hacen parte de la solución propuesta al

problema técnico identificado. Por consiguiente, respetuosamente, solicito a ese Despacho, retirar las objeciones al respecto y aceptar la materia reclamada aquí presentada.

vi) El Examinador asegura que las reivindicaciones 22 a 24, 33 a 38, 40 y 41 no son claras porque mencionan “al menos un 90% idéntico” o “al menos un 95% idéntico” lo cual generaría muchas permutaciones de proteína que no han sido exploradas por el solicitante. Se sugiere eliminar dichos porcentajes de identidad y mencionar únicamente la SEQ ID NO: de los sitios de unión en concordancia con lo divulgado en la descripción.

En respuesta a lo anterior, me permito señalar que se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio que reemplaza las reivindicaciones anteriormente presentadas.

De la misma forma me permito señalar que tal como se detalló anteriormente, las reivindicaciones independientes modificadas 1-3 y 23 mencionan las secuencias de aminoácidos en la proteína A49-F4-TriNKET-BCMA. Por su lado, las reivindicaciones 4-22 y 24-26 dependen de las reivindicaciones 1-3 y/o 23. Por consiguiente, las reivindicaciones presentadas son claras al menos en vista de las limitaciones ahora enunciadas en las reivindicaciones.

Por otro lado, me permito señalar que las reivindicaciones 6 y 7 aquí presentadas dependen cada una de las reivindicaciones 1 ó 2 y mencionan, entre otras cosas, la expresión "*al menos 99% idénticas a*" secuencias de aminoácidos de VH o VL. Por consiguiente, esto solo permite como máximo una variación de identidad del 1 % en la región estructural de VH o VL, que corresponde a una variación máxima de un residuo de aminoácido en la región estructural según la longitud de las regiones VH/VL correspondientes. Por lo tanto, las reivindicaciones 6 y 7 si bien hacen referencia a la expresión objetada por el Examinador, solo permiten variaciones limitadas, que de hecho están bien respaldadas por la descripción presentada y, por lo tanto, son claras.

Por otro lado, la reivindicación 18 recita, entre otras cosas: "*al menos un 90% idéntico a los aminoácidos 234-332 de un anticuerpo IgG1 humano, numerados según la numeración de la EU*". Con respecto a la reivindicación 19, además de la limitación de que "*el dominio Fc del anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % idéntica al dominio Fc de una IgG1 humana*", también se recita además la limitación de que el dominio Fc del anticuerpo "*difiere del dominio Fc de una IgG1 humana*" en una o más posiciones que son Q347, Y349, T350, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 o K439, numerados según la numeración de la EU".

Así, las variaciones permitidas en las reivindicaciones 18 y 19 sustentado en la descripción tal y como originalmente fue presentada (r ejemplo, en los párrafos [0126]-[0159]). En particular, además de las limitaciones en las secuencias de aminoácidos, las reivindicaciones 18 y 19 dependen de las reivindicaciones 1 a 17, por lo que también se menciona la limitación de que el dominio Fc del anticuerpo se une a CD16 (reivindicaciones 1-3). En conjunto, las reivindicaciones son claras.

vii) El Examinador asegura que la reivindicación 41 no es clara porque menciona “donde el dominio Fc comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % idéntica al dominio Fc de la IgG1 humana y difiere en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consiste en Q347, Y349, T350, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 y K439” pero no menciona cuál es la SEQ ID NO: del dominio Fc que comprende la o las sustituciones de aminoácidos, además, la expresión “una o más posiciones” es imprecisa y generaría muchas permutaciones de dominio Fc que no son explorados para la proteína reclamada en la solicitud. Se sugiere mencionar la SEQ ID NO: del dominio Fc reclamado.

Con respecto a lo anterior, me permito señalar que, de conformidad con las características enunciadas en el capítulo reivindicatorio aquí presentado, esta objeción es superada.

No obstante, me permito aclarar que por ejemplo la reivindicación 19 aquí presentada recita que “*el dominio Fc del anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica al dominio Fc de una IgG1 humana y difiere en una o más posiciones que son Q347, Y349, T350, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 o K439, numerados según la numeración EU*”, y si bien la secuencia de aminoácidos del dominio Fc de una IgG1 humana era conocida en la técnica en el momento de la presentación de la solicitud, un experto en la técnica conocería fácilmente la secuencia de aminoácidos que comprende la(s) sustitución(es) de aminoácidos.

Además, al establecer “*una o más posiciones*”, tal como se menciona en la reivindicación 19, se limitan a las 24 posiciones específicas numeradas según la numeración EU, que limitaba precisamente la proteína tal como se reivindica. En general, las variaciones permitidas en la reivindicación 19 encuentran pleno sustento en la descripción de la solicitud tal como originalmente se presentó (por ejemplo, en los párrafos [0126]-[0159]). Por consiguiente, atentamente, solicito retirar las objeciones al respecto.

viii) El Examinador menciona que la reivindicación 47 no es clara porque menciona “*la secuencia*” cuando debería ser “*las secuencias*”, se sugiere realizar las correcciones respectivas.

En respuesta a esta objeción, me permito señalar que se ha verificado detalladamente el lenguaje empleado en el capítulo reivindicatorio aquí adjunto con el propósito de evitar errores tipográficos como el identificado por el Examinador. Por consiguiente, considero superada la objeción.

ix) El Examinador asegura que las reivindicaciones 48 a 51 no son claras porque reclaman una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90%, 95% o 99% idéntica a la SEQ ID NO: 162, pero una secuencia con dichos porcentajes de identidad daría lugar a varias permutaciones de proteínas que no son exploradas por el solicitante. Se sugiere eliminar dichos porcentajes de identidad y reclamar únicamente la SEQ ID NO: que corresponde a la proteína y que encuentra sustento en la descripción.

En respuesta a esto, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio aquí adjunto es completamente nuevo y reemplaza a las reivindicaciones anteriormente presentadas. Por lo tanto, las objeciones en cuanto a la claridad de las reivindicaciones han sido superadas.

No obstante, sin perjuicio de lo anterior, me permito señalar que, la reivindicación 22 si bien menciona la SE Q ID NO: 162, ésta también presenta dependencia con respecto a "la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:162". Por tanto, nada en esta reivindicación podría afectar la claridad de esta.

Considerando lo anterior, de manera respetuosa, me permito solicitar a ese Despacho aceptar el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta, ya que el mismo cumple con las disposiciones establecidas en el Artículo 30 de la Decisión 486.

5. Descripción

El Examinador establece que:

“revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina”.

“Siendo así, se sugiere que la descripción sea nuevamente presentada incluyendo la información establecida por el ya citado artículo de la norma comunitaria. Es decir:

“(…) c) incluye una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada, exponiendo diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior”

Con respecto a la anterior objeción no es claro si el examinador requiere que se aclare el (i) problema técnico y la solución aportada por la invención según el artículo 28 de la Decisión 486 y (ii) que se presente una nueva descripción (aclarando dicho problema y solución) o si simplemente el examinador cita dicho artículo como preámbulo para exponer la verdadera objeción que se expone a continuación (agradecemos mayor claridad en próximos oficios técnicos).

“La descripción no es clara porque en el párrafo [0100] que se refiere a la estructura de la proteína multiespecífica reclamada no es clara cada una de las partes. No es claro si Anti-BCMA-Whole LC es el tercer o el cuarto polipéptido, o si el tercer y cuarto polipéptido son el mismo. Y si siempre se requiere que haya un cuarto polipéptido. Adicionalmente, no es claro cuál es el fragmento de unión a CD16 en la estructura descrita. Además, en la descripción no es claro cuáles fueron las secuencias de la proteína multiespecífica usada en los ejemplos. Porque se mencionan varias secuencias a lo largo de la descripción, pero no se especifica la estructura probada en los ejemplos.

De cualquier manera, cualquiera que sea la objeción me permito señalar que estoy en desacuerdo con los señalamientos expuestos por el Examinador, ya que la descripción plantea el problema técnico de que “*las opciones de tratamiento actuales para estos cánceres [los cánceres diagnosticados con frecuencia incluyen el cáncer de próstata, el cáncer de mama y el cáncer de pulmón] no son eficaces para todos los pacientes y/o pueden tener efectos secundarios adversos sustanciales*” y que “*otros tipos de cáncer también siguen siendo difíciles de tratar utilizando las opciones terapéuticas existentes*” (párr. [04]), para lo cual proporciona la solución técnica enunciada en “*la presente invención proporciona ciertas ventajas para mejorar los tratamientos para los cánceres que expresan BCMA*” (párr. [08]).

Con respecto a las diferencias y posibles ventajas de las realizaciones reivindicadas, la descripción establece que “*dichas proteínas pueden interactuar con más de un tipo de receptor activador de NK y pueden bloquear la unión de ligandos naturales a NKG2D*” (párr. [09]). Además, proporciona a que “*la proteína de unión multiespecífica de la presente divulgación. . . es más eficaz para reducir el crecimiento tumoral y matar las células cancerosas*” (párr. [0163]). Además, se establece que “*una proteína de unión multiespecífica de la presente divulgación que se dirige a células tumorales/cancerosas que expresan BCMA es más eficaz que un anticuerpo monoclonal anti-BCMA MAB42*” y que “*NKG2D-unión-F4-TriNKET-BCMA muestra una unión débil a las células que expresan NKG2D. Sin embargo, las proteínas de unión multiespecíficas descritas en lapresente que incluyen un*

dominio de unión a NKG2D (por ejemplo, NKG2D-binding-F4-TriNKET-BCMA o NKG2D-binding-F3-TriNKET-BCMA) exhiben una ventaja significativa en la potencia y la lisis máxima de las células objetivo en comparación con MAB42 anti-BCMAmAb.” (párr. [0164]).

Adicionalmente, se establece que **“en comparación con los anticuerpos monoclonales, las proteínas de unión multiespecíficas descritas en la presente (por ejemplo, NKG2D-unión-F4-TriNKETBCMA o NKG2D-unión-F3-TriNKET-BCMA) son ventajosas en el tratamiento de cánceres que expresan BCMA”** (párr. [0165]). Además, la sección de Ejemplos en la solicitud presentada también describe numerosos efectos técnicos notables de la materia reivindicada, que se detallan a continuación en la sección de actividad inventiva.

En definitiva, la memoria descriptiva presentada si proporciona “una descripción de la invención de tal manera que se pueda entender el problema técnico y la solución que aporta la invención, explicando las diferencias y posibles ventajas respecto a la tecnología anterior”, tal y como se requiere en el Artículo 28 de la Decisión 486 que establece que: **“La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla”**. También consideramos que no es necesario presentar una nueva descripción ya que la objeción no es clara en este sentido y además porque hemos demostrado que el problema técnico y la solución si está expuesta en la descripción si es a esto a lo que se refiere el examinador.

Por otra parte, con respecto al argumento de la Oficina sobre la descripción del párr. [0100], me permito manifestar que el "primer polipéptido" se describe usando el término "scFv de unión a F4-BCMAFc-AJchainB-NKG2D", y este polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:162. Como se describe en el párr [0100] en la página 27, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 contiene, desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal, una cadena pesada de un aglutinante de BCMA, un dominio Fc, un conector SGSGGGGS y un scFv de unión a NKG2D.

Así, a partir de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:162, un experto en la técnica reconocería fácilmente la cadena pesada del aglutinante de BCMA en este polipéptido al menos porque contiene la VH del aglutinante de BCMA que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 148 como se describe en la Tabla 2 en la página 47 de la solicitud tal como se presentó. Por lo que, un experto en la técnica también reconocería fácilmente el dominio Fc en este polipéptido al menos porque es una variante del dominio Fc de una IgG1 humana que es bien conocida en la técnica. Adicionalmente, un experto en la técnica también reconocería fácilmente el scFv de unión a NKG2D en este polipéptido al menos porque también se describe en la página 27 como SEQ ID NO:161.

Por último, como se describe en el párr. [089], el polipéptido de SEQ ID NO: 162 se representa como la cadena polipeptídica más larga en la FIG. 1A. De hecho, un experto en la técnica reconocería fácilmente que SEQ ID NO: 162 es un polipéptido que forma parte de una proteína como se reivindica en el presente documento.

Por otro lado, ese Despacho también afirma que “se indica también que el ScFv que se une a F4-BCMAFc-AJchainB-NKG2D comprende la parte de la cadena pesada (VH-CH1) conectada a un dominio Fc (bisagra-CH2-CH3), pero no está claro cuál es la SEQ ID NO: de la cadena pesada y ligera”. En cuanto a esto respetuosamente me permito señalar que “scFv de unión a NKG2D” es un término que se refiere a un scFv que se une a NKG2D, por lo que una persona con conocimientos habituales en la técnica reconocería fácilmente el scFv de unión a NKG2D en el primer polipéptido al menos porque también se describe en la página 27 como SEQ ID NO:161. Además, la realización del scFv de unión a NKG2D enseñada en el párr. [0100] no contiene en sí una “cadena pesada y ligera” tradicional, sino que esta realización particular de scFv incluye un dominio variable de cadena ligera (VL) (SEQ ID NO:98) unido a un dominio variable de cadena pesada (VH) (SEQ ID NO:98 y 94). Además, las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 98 y 94 también se proporcionan por separado en la Tabla 1 en las páginas 39 a 40. En consecuencia, una persona con conocimientos habituales en la técnica también reconocería fácilmente que las secuencias de aminoácidos de VH y VL del scFv son las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:161 y SEQ ID NO:162.

Adicionalmente, en cuanto a que “no es claro si Anti-BCMA-Whole LC es el tercer o el cuarto polipéptido, o si el tercer y cuarto polipéptido son el mismo” respetuosamente sostengo que, como se indica en los párrafos citados por la Oficina, el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son el mismo, que puede describirse como “Anti-BCMA-Whole LC”. Consistentemente, el párr. [099] establece que “Un TriNKET de la presente descripción es un NKG2D-unión-F4-TriNKET-BCMA, A49-F4-TriNKET-BCMA, que comprende un primer polipéptido que comprende la secuencia de la SEQ ID NO:162 (F4-BCMAFc-AJchainB-NKG2D-unión scFv), un segundo polipéptido que comprende la secuencia de la SEQ ID NO:163 (Anti-BCMA HC-bisagra-Fc), **y un tercer y un cuarto polipéptido cada uno que comprende la secuencia de la SEQ ID NO:165 (AntiBCMA-Whole LC)**”, por lo tanto, es más que claro la SEQ ID NO. que comprende el tercer y cuarto polipéptido y su identidad.

Por otro lado en cuanto a que “no es claro cuál es el fragmento de unión a CD16 en la estructura descrita”, me permito señalar que como se indica en las reivindicaciones aquí adjuntas, el fragmento de unión a CD16 es un dominio Fc de anticuerpo. Por lo tanto, como se mencionó anteriormente, un experto en la técnica también reconocería fácilmente el dominio Fc en el polipéptido de SEQ ID NO:162 y SEQ ID NO:163 al menos porque es una variante del dominio Fc de una IgG1 humana que es conocida en la técnica.

Finalmente, en cuanto a que “en la descripción no es claro cuáles fueron las secuencias de la proteína multiespecífica usada en los ejemplos. Porque se mencionan varias secuencias a lo largo de la descripción, pero no se especifica la estructura probada en los ejemplos”, me permito manifestar mi desacuerdo con esta objeción porque las secuencias de la proteína multiespecífica utilizada en los ejemplos está completamente descrita, por ejemplo, particularmente el párrafo [099] menciona que “Un TriNKET de la presente descripción es un NKG2D-unión-F4-TriNKET-BCMA, A49-F4-TriNKET-BCMA, que comprende un primer polipéptido que comprende la secuencia de la SEQ ID NO:162 (F4-BCMAFc-AJchainB-NKG2D-unión scFv), un segundo polipéptido que comprende la secuencia de la SEQ ID NO:163 (Anti-BCMA HC-bisagra-Fc), y un tercer y un cuarto polipéptido cada uno que comprende la secuencia de la SEQ ID NO:165 (AntiBCMA-Whole LC).” En consecuencia, la descripción de esta invención se encuentra descrita de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos concretos como los anteriormente mencionados.

En resumen, la descripción tal como originalmente se presentó proporciona los detalles y características suficientes para que la materia reclamada pueda ser comprendida y reproducida por cualquier persona con conocimientos técnicos, tal y como lo es el caso del Examinador. En consecuencia, al considerar los argumentos aquí expuestos, amablemente solicito retirar las objeciones al respecto.

6. Listado de Secuencias

i) El Examinador solicita presentar las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: “Listado de secuencias” de acuerdo con el estándar ST. 25, para dar cumplimiento a lo establecido.

ii) En respuesta a lo anterior, adjunto al presente documento, me permito adjuntar el listado de secuencias de forma independiente a la descripción en formato ST. 25. Aclaramos a su despacho que en SIPI no pueden subirse archivos en formato .txt y solo se puede en .pdf. Por lo tanto, considero superadas las objeciones al respecto.

7. Nivel Inventivo

i) Con referencia al nivel inventivo de la solicitud, el Examinador asegura que la reivindicación 1 carece de nivel inventivo en vista de las enseñanzas de D1 que se refiere a una proteína multiespecífica particularmente un anticuerpo tetravalente triespecífico que está dirigido a CD16, al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA) y CD200, donde dicha proteína triespecífica se diseñó como un conjunto de polipéptidos de diferentes tamaños, heterodimerizados mediante emparejamiento entre cadenas de un motivo central, donde los dominios scFv específicos de la diana, anti-BCMA y anti-CD200, se fusionaron

con los extremos N y C de la cadena y las cadenas VL y VH anti-CD16A se distribuyeron en diferentes polipéptidos (Fig. 4A; Pág. 675, sección - Plasmid construction). D1 también divulga una composición farmacéutica que comprende la proteína multiespecífica (Pág. 676, sección – Analysis of protein stability). El Examinador establece como diferencia el hecho que la proteína de esta solicitud comprende un sitio de unión a NKG2D. No obstante, no hay un efecto técnico identificado debido a esta diferencia.

Adicionalmente, el Examinador menciona que D2 divulga el incluir un sitio de unión a NKG2D en una proteína multiespecífica para tratar cáncer, por lo que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un sitio de unión a NKG2D como lo sugiere D2 en la proteína multiespecífica de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia. Además, establece que las reivindicaciones dependientes 2 a 54 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la proteína de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

ii) En primer lugar, me permito manifestar mi inconformismo en cuanto a las objeciones planteadas por el Examinador, ya que ninguno de los documentos citados revela la invención tal y como se encuentra reclamada en el capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta. Sin perjuicio de lo anteriormente expuesto, me permito señalar que adjunto a este documento de respuesta, se encuentra un pliego de reivindicaciones que reemplaza al anterior, y particularmente las reivindicaciones independientes 1-3 y 23 recitan las secuencias de aminoácidos en la proteína A49-F4-TriNKET-BCMA (reivindicaciones modificadas 1- 3).

Las reivindicaciones 1 a 3 y 23 implican una actividad inventiva sobre D1 y D2 al menos porque D1, D2 o una combinación de los mismos no enseña ni sugiere todos los elementos reivindicados en las reivindicaciones 1, 2, 3 y 23, por ejemplo, las secuencias CDR, las secuencias VH/VL, o las secuencias de cadenas polipeptídicas tal como se enumeran en el mismo.

Además, la proteína reivindicada en las reivindicaciones produce numerosos efectos técnicos notables. Por lo tanto, atentamente me permito llamar la atención de ese Despacho en los siguientes hechos:

(A) Los notables efectos técnicos de la presente invención en comparación con una proteína que tiene un sitio de unión al antígeno que se une al BCMA

Una proteína que contiene un sitio de unión a antígeno que se une a BCMA y un sitio de unión a antígeno adicional que se une a BCMA (TriNKET bivalente NKG2D-unión-F4-TriNKET-BCMA; “TriNKET bivalente”) muestra varios efectos técnicos notables en los

ejemplos de la descripción presentada en comparación con una proteína que tiene un sitio de unión a antígeno que se une a BCMA (TriNKET monovalente A49-DB-TriNKET-BCMA; “TriNKET monovalente”). Estos efectos técnicos notables incluyen una mejor unión al BCMA y una citotoxicidad superior a largo plazo. Más específicamente, la Figura 7 muestra la unión ávida proporcionada por el mAb anti-BCMA (MAB42) y el TriNKET bivalente (NKG2D-unión-F4-TriNKET-BCMA) facilitó un aumento rápido y sostenido en la unión a BCMA en células KMS 12-PE mientras que con el TriNKET monovalente (A49-DB-TriNKET-BCMA) solo se observó una mejora limitada en la unión.

Por otra parte, la Figura 8 muestra un patrón similar en células MM.1R” (Párr. [0230]; Ejemplo 2; Figuras 7 y 8). Como otro ejemplo, “TriNKET bivalente (NKG2D-unión-F4-TriNKET-BCMA)” resultó en una destrucción más potente que el anticuerpo monoclonal o el TriNKET monovalente (A49-DB-TriNKET-BCMA). El uso de PBMC en una proporción E:T de 10:1 en lugar de NK purificadas produjo resultados similares (FIG. 10) (Párr. [0231]; Ejemplo 2; Figuras 9 y 10).

Concretamente en el ejemplo 3 relacionado con TriNKET bivalentes que median una citotoxicidad superior a largo plazo se establece que:

“La capacidad de las NK humanas purificadas para agotar las células KMS12-PE que expresan BCMA en presencia de un TriNKET bivalente (NKG2D-unión-F4-TriNKET-BCMA) se comparó con la de un anticuerpo monoclonal MAB42 ant-BCMA. La Figura 9 muestra el agotamiento mediado por NK reposado de células KMS12-PE por linfocitos NK humanos purificados (relación E:T de 1:1), tal como se detecta por citometría de flujo después de 20 horas. TriNKET bivalente BCMA (NKG2D-unión-F4-TriNKET-BCMA) dio como resultado una muerte más potente que el anticuerpo monoclonal o el TriNKET monovalente (A49-DB-TriNKET-BCMA). El uso de PBMC a una relación E:T de 10:1 en lugar de NK purificadas produjo resultados similares (Figura 10). En comparación con cualquiera de los formatos TriNKET, el mAb anti-BCMA proporcionó una potencia máxima de destrucción y reducción con ambos tipos de células efectoras.”

Sorprendentemente, el TriNKET bivalente también muestra el notable efecto técnico de una menor unión a las células KHYG-1 que expresan CD16 que el TriNKET monovalente. Más específicamente, “cuando se transdujo el contexto de las células KHYG-1 para expresar la variante de alta afinidad de CD16, el F4-TriNKET-BCMA de unión a NKG2D fue capaz de unirse a las células a un nivel de MFI sólo marginalmente mayor que el anticuerpo monoclonal BCMA MAB42 (FIG. 12)”. Sin embargo, el F3-TriNKET-BCMA de unión a NKG2D fue capaz de unirse a las células CD16 que expresan KHYG-1 a un MFI más alto (FIG. 12)” (Párr. [0233]; Ejemplo 3; Figura 12).

En conjunto, los ejemplos de trabajo demuestran que **un TriNKET bivalente produce propiedades de unión mejorada a BCMA y una citotoxicidad notable a largo plazo, al tiempo que tiene una unión más baja a las células que expresan CD16 en comparación con un TriNKET monovalente.**

(B) Los notables efectos técnicos de no mostrar unión a células que expresan NKG2D pero que no expresan CD16 mientras se unen al mismo tipo de células cuando expresan tanto NKG2D como CD16.

El TriNKET bivalente también demuestra el resultado inesperado de no mostrar unión a células que expresan NKG2D pero no expresan CD16, mientras que se une al mismo tipo de células cuando expresan CD16.

Más específicamente, como se muestra en la figura 11, prácticamente no se observó unión de TriNKET (NKG2D-unión-F4-TriNKET-BCMA y NKG2D-unión-F3-TriNKET-BCMA) a las células KHYG-1, que expresan NKG2D pero no CD16. Por el contrario, cuando el contexto de las células KHYG-1 se transdujo para expresar la variante de alta afinidad de CD16, el NKG2Dunión-F4-TriNKET-BCMA pudo unir las células a un nivel MFI solo marginalmente más alto que el anticuerpo monoclonal anti-BCMA MAB42 (Figura 12), Párr. [0233]; Ejemplo 3; Figuras 11-12.

Sin embargo, el NKG2D-uniónF3-TriNKET-BCMA fue capaz de unirse a las células KHYG-1 que expresan CD16 en una MFI más alta (Figura 12). El hecho de que los TriNKET no se unieran a las células que expresan NKG2D fue más evidente por la incapacidad de los TriNKET de unir los linfocitos NK positivos NKG2D (Figura 13A), o los linfocitos T CD8+ (Figura 13B) en sangre entera. Los TriNKET pudieron unirse a los linfocitos B (Figura 13D), monocitos (Figura 13E) y granulocitos (Figura 13F) en sangre completa a un nivel comparable a la unión de control IgG1.

(C) Los notables efectos técnicos en comparación con un anticuerpo monoclonal anti-BCMA (MAB42)

El TriNKET bivalente muestra numerosos efectos técnicos notables en los ejemplos de trabajo de la descripción presentada en comparación con un anticuerpo monoclonal anti-BCMA (MAB42), por ejemplo, mayor lisis específica máxima y potencia contra líneas celulares diana positivas para BCMA independientemente del nivel de expresión de BCMA de líneas celulares, citotoxicidad superior a largo plazo, lisis mejorada de células diana cuando se cultivan conjuntamente con células T CD8+ activadas y una activación más significativa de células NK humanas en cultivadas en conjunto con células diana.

Más específicamente, **“en comparación con un anticuerpo monoclonal anti-BCMA (MAB42), la unión a NKG2D-F4-TriNKET-BCMA proporcionó una mayor potencia y lisis específica máxima contra ambas líneas celulares (células KMS 12-PE (FIG. 3) y células MM.1R (FIG. 4))”** (Párr. [0226]; Ejemplo 2; Figuras 3 y 4).

Como otro ejemplo, TriNKET bivalente (NKG2D-unión-F4-TriNKET-BCMA) resultó en una destrucción más potente que el anticuerpo monoclonal o el TriNKET monovalente (A49-DB-TriNKET-BCMA). Además, el uso de PBMC en una proporción de 10: 1 E:T en lugar de NK purificadas produjo resultados similares (FIG. 10)” (Párr. [0231]; Ejemplo 2; Figuras 9 y 10); de hecho, **“en comparación con cualquiera de los formatos TriNKET, el mAb anti-BCMA proporcionó una potencia y destrucción máximas reducidas con ambos tipos de células efectoras”** (Párr. [0231]; Ejemplo 3; Figura 10). Como otro ejemplo más, **“NKG2D-unión-F4-TriNKET-BCMA mejoró la lisis de células KMS12-PE cuando se cultivó conjuntamente con células T CD8+ activadas, pero no en ausencia de células efectoras. El mAb anti-BCMA parental o el TriNKET irrelevante no pudieron mejorar la lisis por células T CD8+ de ninguno de los donantes”** (Párr. [0240]; Ejemplo 4; Figuras 15A y 15B).

Como otro ejemplo más, **“contra células que expresan BCMA tanto altas como bajas, el F4-TriNKET desencadenó un aumento en la desgranulación y la producción de IFN γ con un valor de EC₅₀ subnanomolar”** (Párr. [0242]; Ejemplo 5; Figuras 16A y 16B); es decir, en comparación con un anticuerpo monoclonal BCMA, el F4 TriNKET estimuló una mayor proporción de células NK como máximo con potencia mejorada contra ambas líneas celulares (Párr. [0242]; Ejemplo 5; Figuras 16A y 16B). **En resumen, un TriNKET bivalente tiene numerosas propiedades mejoradas en comparación con un anticuerpo monoclonal anti-BCMA (MAB42).**

Al menos por las razones detalladas anteriormente, las reivindicaciones modificadas 1-3 y 23 y sus reivindicaciones dependientes implican una actividad inventiva sobre los documentos citados. Además, las reivindicaciones modificadas 4-22 y 24-26 también implican una actividad inventiva al menos en función de la dependencia de las reivindicaciones modificadas 1-3 y/o 23. En consecuencia, se solicita respetuosamente la reconsideración y el retiro de las objeciones emitidas.

iii) Con base en lo anterior, en este punto me permito señalar que el Manual Andino de patentes cita en su numeral 10.1 lo siguiente: *“Se considera el nivel inventivo como un proceso creativo cuyos resultados no se deducen del estado de la técnica de forma evidente para un técnico con conocimientos medios en la materia”*, de esta forma, al considerar la originalidad de la solución propuesta por esta invención a múltiples problemas



relacionados al estado de la técnica, resulta claro que la materia por la presente solicitud se aparta del camino conocido en el estado del arte, abriendo una ruta alternativa dentro del campo técnico de esta invención, lo cual en efecto corresponde a indicios de la existencia de nivel inventivo.

Así, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Adicionalmente, la presente invención es inventiva a la luz de D1 y D2, pues siguiendo las enseñanzas de los documentos citados, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la proteína de esta invención con sus características descritas en el Capítulo Reivindicatorio aquí adjunto, ni mucho menos podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

Por lo tanto, me permito manifestar que el objeto del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta, no solo es nuevo, sino que también implica actividad inventiva. Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Listado de Secuencias
- Tasa Oficial

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41



REIVINDICACIONES

1. Una proteína que comprende:

(a) un primer sitio de unión a antígeno que comprende un fragmento variable monocatenario (scFv) que se une a NKG2D y comprende una secuencia de la región determinante de la complementariedad 1 (CDR1) de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:95, una secuencia de la región determinante de la complementariedad 2 de la cadena (CDR2) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96, una secuencia de la región determinante de la complementariedad 3 de la cadena pesada (CDR3) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97, una secuencia CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:99, una secuencia CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:100, y una secuencia CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:101;

(b) un segundo sitio de unión a antígeno que se une al antígeno de maduración de células B (BCMA) y comprende una secuencia CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:149, una secuencia CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:150, una secuencia CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:151, una secuencia de CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:153, una secuencia CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:154, y una secuencia CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:155;

(c) un sitio de unión a antígeno adicional que se une a BCMA y comprende una secuencia CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:149, una secuencia CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:150, una secuencia CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:151, una secuencia CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:153, una secuencia CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:154, y una secuencia CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:155; y

(d) un dominio Fc de anticuerpo que se une a CD16.

2. Una proteína que comprende:

(a) un primer sitio de unión a antígeno que comprende un fragmento variable monocatenario (scFv) que se une a NKG2D y comprende una secuencia de la región determinante de la complementariedad 1 (CDR1) de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190, una secuencia de la región determinante de

la complementariedad 2 (CDR2) de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:96, una secuencia de la región determinante de complementariedad 3 (CDR3) de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191, una secuencia CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:99, una secuencia CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:100, y una secuencia CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:101;

(b) un segundo sitio de unión a antígeno que se une al antígeno de maduración de células B (BCMA) y comprende una secuencia de CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:149, una secuencia CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:150, una secuencia CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:151, una secuencia CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:153, una secuencia CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:154, y una secuencia CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:155;

(c) un sitio de unión a antígeno adicional que se une a BCMA y comprende una secuencia CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:149, una secuencia CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:150, una secuencia CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:150, una secuencia cadena CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:151, una secuencia CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:153, una secuencia CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:154, y una secuencia CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:155; y

(d) un dominio Fc de anticuerpo que se une a CD16.

3. Una proteína que comprende:

(a) un primer sitio de unión a antígeno que comprende un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) que se une a NKG2D y comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98, en donde la región variable de cadena pesada del scFv comprende además una sustitución de aminoácidos con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94 ubicada en una región estructural de la región variable de cadena pesada de scFv , y en el que la región variable de cadena ligera del scFv comprende además una sustitución de aminoácidos con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98 ubicada en una región estructural de la región variable de cadena ligera del scFv;

(b) un segundo sitio de unión a antígeno que se une al antígeno de maduración de células B (BCMA) y comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:148, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:152, en donde la región variable de cadena pesada no comprende además ninguna sustitución de aminoácidos o una sustitución de aminoácidos con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:148 ubicada en una región estructural de la región variable de cadena pesada, y en donde la región variable de cadena ligera no comprende además ninguna sustitución de aminoácidos o una sustitución de aminoácidos con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152 ubicada en una región estructural de la región variable de cadena ligera;

(c) un sitio de unión a antígeno adicional que se une a BCMA y comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:148, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:152, en donde la región variable de cadena pesada no comprende además ninguna sustitución de aminoácidos o una sustitución de aminoácidos con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 148 ubicada en una región estructural de la región variable de cadena pesada, y en donde la región variable de cadena ligera no comprende además sustitución de aminoácidos o una sustitución de aminoácidos con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152 ubicada en una región estructural de la región variable de cadena ligera; y

(d) un dominio Fc de anticuerpo que se une a CD16.

4. La proteína de la reivindicación 3, en la que la única sustitución en la región variable de la cadena pesada del scFv del primer sitio de unión al antígeno y la única sustitución en la región variable de la cadena ligera del scFv del primer sitio de unión al antígeno forman un enlace disulfuro.

5. La proteína de la reivindicación 4, en la que la única sustitución en la región variable de cadena pesada del scFv del primer sitio de unión al antígeno está numerada G44C según la numeración de Kabat, y la única sustitución en la región variable de cadena ligera del scFv del primer sitio de unión al antígeno está numerado G100C según la numeración de Kabat.

6. La proteína de la reivindicación 1 o 2, en la que el scFv del primer sitio de unión al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada al menos 99% idéntica a la SEQ ID NO: 94 y una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera en al menos 99% idéntico a SEQ ID NO:98.

7. La proteína de la reivindicación 1 o 2, en la que el segundo sitio de unión a antígeno y el sitio de unión a antígeno adicional comprenden cada uno una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada al menos 99% idéntica a SEQ ID NO:148 y una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera al menos 99% idéntica a SEQ ID NO:152.

8. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el segundo sitio de unión al antígeno y el sitio de unión al antígeno adicional son fragmentos Fab.
9. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la región variable de cadena pesada del scFv del primer sitio de unión al antígeno está posicionada en el extremo C-terminal de la región variable de cadena ligera del scFv del primer sitio de unión al antígeno.
10. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el extremo N-terminal de la región variable de cadena ligera del scFv del primer sitio de unión al antígeno está unido al extremo C-terminal del dominio Fc del anticuerpo que se une a CD16 vía un enlazador.
11. La proteína de la reivindicación 10, en la que el conector comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:168.
12. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que se forma un puente disulfuro entre la región variable de cadena pesada del scFv del primer sitio de unión a antígeno y la región variable de cadena ligera del scFv del primer sitio de unión a antígeno.
13. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que la región variable de cadena pesada del scFv del primer sitio de unión a antígeno está unida a la región variable de cadena ligera del scFv del primer sitio de unión a antígeno mediante un conector, en donde el conector comprende la secuencia de aminoácidos de (GlyGlyGlyGlySer)_n (SEQ ID NO:198), y en donde n es un número entero entre 1-10.
14. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el extremo C-terminal de cada uno del segundo sitio de unión a antígeno y el sitio de unión a antígeno adicional está unido al dominio Fc del anticuerpo que se une a CD16 a través de una bisagra.
15. La proteína de la reivindicación 14, en la que la bisagra comprende Ala-Ser.
16. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que el scFv del primer sitio de unión al antígeno comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:161.
17. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que el dominio Fc del anticuerpo es un dominio Fc de un anticuerpo IgG1 humano que comprende sustituciones de aminoácidos para formar un heterodímero.
18. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la que el dominio Fc del anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a los aminoácidos 234-332 de un anticuerpo IgG1 humano, numerados según la numeración UE.
19. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la que el dominio Fc del anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica al dominio Fc de una IgG1 humana y difiere en una o más posiciones que es Q347, Y349, T350. , L351,

S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 o K439, numerados según numeración EU.

20. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en la que el dominio Fc del anticuerpo es un dominio Fc de una IgG1 humana que comprende sustituciones Y349C, K360E y K409W, numeradas según la numeración EU.

21. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en la que el dominio Fc del anticuerpo es un dominio Fc de una IgG1 humana que comprende sustituciones S354C, Q347R, D399V y F405T, numeradas según la numeración EU.

22. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:162.

23. Una proteína que comprende:

(a) un primer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:162;

(b) un segundo polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:163; y

(c) un tercer y un cuarto polipéptidos, cada uno de los cuales comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165.

24. La proteína de la reivindicación 23, en la que el primer polipéptido está unido al segundo polipéptido mediante heterodimerización y al menos un enlace disulfuro, en la que el tercer polipéptido está unido al primer polipéptido mediante al menos un enlace disulfuro, y en la que el cuarto polipéptido está unido al segundo polipéptido mediante al menos un enlace disulfuro.

25. Una formulación que comprende la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

26. Una célula que comprende uno o más ácidos nucleicos que codifican la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24.

SEQUENCE LISTING

<110> Dragonfly Therapeutics, Inc.

<120> MULTI-SPECIFIC BINDING PROTEINS THAT BIND BCMA, NKG2D, AND CD16,
AND METHODS OF USE

<130> 14247-425-228

<140> TBA

<141> 2019-08-08

<150> 62/716,207

<151> 2018-08-08

<160> 198

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone ADI-27705 Heavy chain variable region

<400> 1

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 2
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-27705 light chain variable region
<400> 2

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone ADI-27705 - VH
<400> 3

Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 4
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR2 of clone ADI-27705 - VH

<400> 4

Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 of clone ADI-27705 - VH

<400> 5

Ala Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 6

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone ADI-27724 Heavy chain variable region

<400> 6

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 7
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-27724 light chain variable region

<400> 7

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 8
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-27740 Heavy chain variable region

<400> 8

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20

25

30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 9

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone ADI-27740 light chain variable region

<400> 9

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Phe Tyr Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 10
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-27741 Heavy chain variable region

<400> 10

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 11
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-27741 light chain variable region

<400> 11

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1	5	10	15
Asp Arg Val Thr	Ile Thr Cys Arg	Ala Ser Gln Ser	Ile Gly Ser Trp
20	25	30	
Leu Ala Trp Tyr	Gln Gln Lys Pro	Gly Lys Ala Pro	Lys Leu Leu Ile
35	40	45	
Tyr Lys Ala Ser	Ser Leu Glu Ser	Gly Val Pro Ser	Arg Phe Ser Gly
50	55	60	
Ser Gly Ser Gly	Thr Glu Phe Thr	Leu Thr Ile Ser	Ser Leu Gln Pro
65	70	75	80
Asp Asp Phe Ala	Thr Tyr Tyr Cys	Gln Gln Ser Asn	Ser Tyr Tyr Thr
85	90	95	
Phe Gly Gly Gly	Thr Lys Val Glu	Ile Lys	
100	105		

<210> 12
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> clone ADI-27743 Heavy chain variable region

<400> 12

Gln Val Gln Leu	Gln Gln Trp Gly	Ala Gly Leu Leu	Lys Pro Ser Glu
1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu	Thr Cys Ala Val	Tyr Gly Gly Ser	Phe Ser Gly Tyr
20	25	30	
Tyr Trp Ser Trp	Ile Arg Gln Pro	Pro Gly Lys Gly	Leu Glu Trp Ile
35	40	45	
Gly Glu Ile Asp	His Ser Gly Ser	Thr Asn Tyr Asn	Pro Ser Leu Lys
50	55	60	
Ser Arg Val Thr	Ile Ser Val Asp	Thr Ser Lys Asn	Gln Phe Ser Leu
65	70	75	80
Lys Leu Ser Ser	Val Thr Ala Ala	Asp Thr Ala Val	Tyr Tyr Cys Ala
85	90	95	

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 13
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-27743 Light chain variable region

<400> 13

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 14
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-28153 Heavy chain variable region

<400> 14

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Ala Arg Gly Pro Trp Gly Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 15
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> clone ADI-28153 Light chain variable region
 <400> 15

Glu Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asp Ile Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 16
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-28226(C26) Heavy chain variable region

<400> 16

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 17
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-28226(C26) Light chain variable region

<400> 17

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Phe Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 18

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone ADI-28154 Heavy chain variable region

<400> 18

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-28154 Light chain variable region

<400> 19

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 20
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29399 Heavy chain variable region

<400> 20

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone ADI-29399 Light chain variable region

<400> 21

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 22
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29401 Heavy chain variable region

<400> 22

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 23
<211> 106
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone ADI-29401 Light chain variable region

<400> 23

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ile Tyr Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 24

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone ADI-29403 Heavy chain variable region

<400> 24

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 25
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29403 Light chain variable region

<400> 25

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 26
<211> 117
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone ADI-29405 Heavy chain variable region

<400> 26

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone ADI-29405 Light chain variable region

<400> 27

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 28

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone ADI-29407 Heavy chain variable region

<400> 28

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 29
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29407 Light chain variable region

<400> 29

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 30
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29419 Heavy chain variable region

<400> 30

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 31
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29419 Light chain variable region

<400> 31

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Ser Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 32
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29421 Heavy chain variable region

<400> 32

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 33
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29421 Light chain variable region

<400> 33

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Tyr Ser Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 34

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone ADI-29424 Heavy chain variable region

<400> 34

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 35
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29424 Light chain variable region

<400> 35

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Phe Ile Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 36
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29425 Heavy chain variable region

<400> 36

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29425 Light chain variable region

<400> 37

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Tyr Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 38
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29426 Heavy chain variable region

<400> 38

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 39
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29426 Light chain variable region

<400> 39

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 40
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29429 Heavy chain variable region

<400> 40

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 41
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29429 Light chain variable region

<400> 41

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Leu Tyr Ser Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 42
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29447(F47) Heavy chain variable region

<400> 42

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 43

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone ADI-29447(F47) Light chain variable region

<400> 43

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Phe Ile Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 44
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-27727 Heavy chain variable region

<400> 44

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ser Ser Ile Arg His Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone ADI-27727 - VH (non-Kabat)

<400> 45

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 46

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR2 of clone ADI-27727 - VH

<400> 46

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 47

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 of clone ADI-27727 - VH (non-Kabat)

<400> 47

Ala Arg Gly Asp Ser Ser Ile Arg His Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
1 5 10 15

Asp Val

<210> 48

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone ADI-27727 Light chain variable region

<400> 48

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 49
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone ADI-27727 - VL

<400> 49

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 50
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR2 of clone ADI-27727 - VL

<400> 50

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 51
<211> 9

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone ADI-27727 - VL

<400> 51

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 52
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29443(F43) Heavy chain variable region

<400> 52

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Ser Asp Arg Phe His Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 53
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone ADI-29443(F43)- VH (non-Kabat)
<400> 53

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 54
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR2 of clone ADI-29443(F43)- VH
<400> 54

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 55
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone ADI-29443(F43)- VH (non-Kabat)
<400> 55

Ala Arg Gly Ser Asp Arg Phe His Pro Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 56
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29443(F43) Light chain variable region
<400> 56

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asp Thr Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 57
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone ADI-29443(F43)- VL

<400> 57

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 58
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR2 of clone ADI-29443(F43)- VL

<400> 58

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone ADI-29443(F43)- VL

<400> 59

Gln Gln Phe Asp Thr Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 60

<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29404(F04) Heavy chain variable region

<400> 60

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 61
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29404(F04) Light chain variable region

<400> 61

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 62
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> clone ADI-28200 Heavy chain variable region

<400> 62

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Arg Gly Arg Lys Ala Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
 100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone ADI-28200 - VH (non-Kabat)

<400> 63

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 64
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR2 of clone ADI-28200 - VH

<400> 64

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 65
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone ADI-28200 - VH

<400> 65

Ala Arg Arg Gly Arg Lys Ala Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 66
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone ADI-28200 Light chain variable region

<400> 66

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Glu Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 67

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1 of clone ADI-28200 - VL

<400> 67

Glu Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 68

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR2 of clone ADI-28200 - VL
<400> 68

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 69
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone ADI-28200 - VL
<400> 69

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 70
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29379(E79) Heavy chain variable region
<400> 70

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Pro Asn Tyr Gly Asp Thr Thr His Asp Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone ADI-29379(E79) - VH (non-Kabat)

<400> 71

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 72
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR2 of clone ADI-29379(E79) - VH

<400> 72

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 73
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone ADI-29379(E79) - VH (non-Kabat)

<400> 73

Ala Arg Gly Ala Pro Asn Tyr Gly Asp Thr Thr His Asp Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 74
<211> 107
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone ADI-29379(E79) Light chain variable region

<400> 74

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asp Trp Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 75

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1 of clone ADI-29379(E79) - VL

<400> 75

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 76

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR2 of clone ADI-29379(E79) - VL

<400> 76

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone ADI-29379(E79) - VL
<400> 77

Gln Gln Tyr Asp Asp Trp Pro Phe Thr
1 5

<210> 78
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29463(F63) Heavy chain variable region
<400> 78

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Thr Gly Glu Tyr Tyr Asp Thr Asp Asp His Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 79
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone ADI-29463(F63) - VH (non-Kabat)

<400> 79

Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 80
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR2 of clone ADI-29463(F63) - VH

<400> 80

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 81
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone ADI-29463(F63) - VH

<400> 81

Ala Arg Asp Thr Gly Glu Tyr Tyr Asp Thr Asp Asp His Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 82
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29463(F63) Light chain variable region

<400> 82

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Asp Tyr Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 83

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1 of clone ADI-29463(F63) - VL

<400> 83

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 84

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR2 of clone ADI-29463(F63) - VL

<400> 84

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 85

<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone ADI-29463(F63) - VL

<400> 85

Gln Gln Asp Asp Tyr Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 86
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-27744(A44) Heavy chain variable region

<400> 86

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Gly Tyr Tyr Asp Ser Gly Ala Gly Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone ADI-27744(A44) - VH (non-Kabat)

<400> 87

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 88
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR2 of clone ADI-27744(A44) - VH

<400> 88

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 89
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone ADI-27744(A44) - VH (non-Kabat)

<400> 89

Ala Lys Asp Gly Gly Tyr Tyr Asp Ser Gly Ala Gly Asp Tyr
1 5 10

<210> 90
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-27744(A44) Light chain variable region

<400> 90

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Val Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 91
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone ADI-27744(A44) - VL

<400> 91

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 92
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR2 of clone ADI-27744(A44) - VL

<400> 92

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 93
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone ADI-27744(A44) - VL

<400> 93

Gln Gln Gly Val Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 94
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-27749(A49) Heavy chain variable region

<400> 94

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Pro Met Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clones ADI-27744(A44), A49MI, A49MQ, A49ML, A49MF, A49MV
- VH (non-Kabat)

<400> 95

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 96
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR2 of clones ADI-27744(A44), A49MI, A49MQ, A49ML, A49MF, A49MV
- VH

<400> 96

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 97
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone ADI-27744(A44) - VH (non-Kabat)

<400> 97

Ala Arg Gly Ala Pro Met Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 98
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clones ADI-27749(A49), A49MQ, A49MF, A49MV, A49-consensus
Light chain variable region

<400> 98

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Val Ser Phe Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 99

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1 of clones ADI-27744(A44), A49MI, A49MQ, A49ML, A49MF, A49MV,
A49-consensus - VL

<400> 99

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 100

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR2 of clones ADI-27744(A44), A49MI, A49MQ, A49ML, A49MF, A49MV,
A49-consensus - VL

<400> 100

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 of clones ADI-27744(A44), A49MI, A49MQ, A49ML, A49MF, A49MV,
A49-consensus - VL

<400> 101

Gln Gln Gly Val Ser Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 102
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29378(E78) Heavy chain variable region

<400> 102

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ala Gly Phe Ala Tyr Gly Met Asp Tyr Tyr Tyr Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone ADI-29378(E78) - VH (non-Kabat)

<400> 103

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 104
<211> 17

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR2 of clone ADI-29378(E78) - VH

<400> 104

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 105
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone ADI-29378(E78) - VH (non-Kabat)

<400> 105

Ala Arg Glu Gly Ala Gly Phe Ala Tyr Gly Met Asp Tyr Tyr Tyr Met
1 5 10 15

Asp Val

<210> 106
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone ADI-29378(E78) Light chain variable region

<400> 106

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Asn Trp Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 107
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone ADI-29378(E78) - VL

<400> 107

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 108
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR2 of clone ADI-29378(E78) - VL

<400> 108

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone ADI-29378(E78) - VL

<400> 109

Gln Gln Ser Asp Asn Trp Pro Phe Thr
1 5

<210> 110
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> heavy chain variable domain

<400> 110

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Arg Gly Leu Gly Asp Gly Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 111

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> light chain variable domain

<400> 111

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Phe Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 112

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> heavy chain variable domain

<400> 112

Gln Val His Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asp Asp Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly His Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Ala Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Asn Trp Asp Asp Ala Phe Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 113
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> light chain variable domain

<400> 113

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 114
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone no. 1 in US14/776649 Heavy chain variable domain

<400> 114

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 115
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone no. 1 in US14/776649 - VH

<400> 115

Asp Tyr Tyr Ile Asn
1 5

<210> 116
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR2 of clone no. 1 in US14/776649 - VH

<400> 116

Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Thr
1 5 10 15

Gly

<210> 117
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 of clone no. 1 in US14/776649 - VH

<400> 117

Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 118

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone no. 1 in US14/776649 Light chain variable domain

<400> 118

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Glu Thr
85 90 95

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 119

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone no. 1 in US14/776649 Light chain variable domain

<400> 119

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Ser Ile Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 120
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone no. 1 in US14/776649 - VL
<400> 120

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 121
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR2 of clone no. 1 in US14/776649 - VL
<400> 121

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 122
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 of clone no. 1 in US14/776649 - VL

<400> 122

Ala Glu Thr Ser His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 123

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 of clone no. 1 in US14/776649 - VL

<400> 123

Ser Gln Ser Ser Ile Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 124

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone no. 2 in PCT/US15/64269 Heavy chain variable domain

<400> 124

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 125
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone no. 2 in PCT/US15/64269 - VH

<400> 125

Asp Tyr Ser Ile Asn
1 5

<210> 126
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR2 of clone no. 2 in PCT/US15/64269 - VH

<400> 126

Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe Arg
1 5 10 15

<210> 127
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone no. 2 in PCT/US15/64269 - VH

<400> 127

Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 128
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone no. 2 in PCT/US15/64269 Light chain variable domain

<400> 128

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu
20 25 30

Gly Ser His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95

Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 129
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone no. 2 in PCT/US15/64269 - VL

<400> 129

Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile His
1 5 10 15

<210> 130
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR2 of clone no. 2 in PCT/US15/64269 - VL

<400> 130

Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
1 5

<210> 131
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 of clone no. 2 in PCT/US15/64269 - VL

<400> 131

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr
1 5

<210> 132

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone no. 3 in US14/122,391 Heavy chain variable domain

<400> 132

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 133

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1 of clone no. 3 in US14/122,391 - VH

<400> 133

Asn Tyr Trp Met His
1 5

<210> 134

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR2 of clone no. 3 in US14/122,391 - VH

<400> 134

Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 135

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 of clone no. 3 in US14/122,391 - VH

<400> 135

Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn
1 5 10

<210> 136

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone no. 3 in US14/122,391 Light chain variable domain

<400> 136

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 137
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone no. 3 in US14/122,391 - VL
<400> 137

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 138
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR2 of clone no. 3 in US14/122,391 - VL
<400> 138

Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser
1 5

<210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone no. 3 in US14/122,391 - VL
<400> 139

Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 140
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone no. 4 in US20170051068 Heavy chain variable domain

<400> 140

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg His Asp Gly Ala Thr Ala Gly Leu Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 141
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone no. 4 in US20170051068 - VH

<400> 141

Ser Ser Ser Tyr Phe Trp Gly
1 5

<210> 142
<211> 16
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR2 of clone no. 4 in US20170051068 - VH

<400> 142

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 143

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 of clone no. 4 in US20170051068 - VH

<400> 143

His Asp Gly Ala Thr Ala Gly Leu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 144

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone no. 4 in US20170051068 Light chain variable domain

<400> 144

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Pro Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 145
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone no. 4 in US20170051068 - VL
<400> 145

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 146
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR2 of clone no. 4 in US20170051068 - VL
<400> 146

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 147
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone no. 4 in US20170051068 - VL
<400> 147

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 148
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone no. 5(Mab42) in W02017021450 Heavy chain variable domain
<400> 148

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Pro Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 149
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone no. 5(Mab42) in W02017021450 - VH
<400> 149

Asp Asn Ala Met Gly
1 5

<210> 150
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR2 of clone no. 5(Mab42) in W02017021450 - VH
<400> 150

Ala Ile Ser Gly Pro Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 151
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone no. 5(Mab42) in W02017021450 - VH
<400> 151

Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr
1 5

<210> 152
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone no. 5(Mab42) in W02017021450 Light chain variable domain
<400> 152

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asp Glu
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile His Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro
85 90 95

Asp Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 153
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone no. 5(Mab42) in W02017021450 - VL
<400> 153

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asp Glu Tyr Leu Ser Trp
1 5 10

<210> 154
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR2 of clone no. 5(Mab42) in W02017021450 - VL
<400> 154

His Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 155
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone no. 5(Mab42) in W02017021450 - VL
<400> 155

Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro Asp Phe Thr
1 5 10

<210> 156
<211> 184
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> a BCMA-binding domain
<400> 156

Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
1 5 10 15

Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
20 25 30

Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser
35 40 45

Val Lys Gly Thr Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu
50 55 60

Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile
65 70 75 80

Asn Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu
85 90 95

Leu Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu
100 105 110

Ile Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys
115 120 125

Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe
130 135 140

Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys
145 150 155 160

Thr Asn Asp Tyr Cys Lys Ser Leu Pro Ala Ala Leu Ser Ala Thr Glu
165 170 175

Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg
180

<210> 157
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> 83A10 heavy chain variable domain

<400> 157

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 158

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 83A10 light chain variable domain

<400> 158

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro
 85 90 95

Asp Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 159

<211> 17

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone ADI-29379(E79) - VH

<400> 159

Gly Ala Pro Asn Tyr Gly Asp Thr Thr His Asp Tyr Tyr Tyr Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 160
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone A49-consensus - VH

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = Met, Leu, Ile, Val, Gln or Phe

<400> 160

Gly Ala Pro Xaa Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 161
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> NKG2D-binding scFv

<400> 161

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Val Ser Phe Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Ala Pro Met Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 162

<211> 702

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminus of the Fc domain (F4-BCMAFc-AJchainB-NKG2D-binding
scFv)

<400> 162

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Pro Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225		230		235		240
Leu Phe Pro Pro	Lys Pro Lys Asp Thr	Leu Met Ile Ser Arg Thr	Pro			
	245	250	255			
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val						
	260	265	270			
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr						
	275	280	285			
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val						
	290	295	300			
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys						
305	310	315	320			
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser						
	325	330	335			
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro						
	340	345	350			
Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val						
	355	360	365			
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly						
	370	375	380			
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp						
385	390	395	400			
Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp						
	405	410	415			
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His						
	420	425	430			
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Ser						
	435	440	445			
Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val						
	450	455	460			

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
 465 470 475 480

Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
 485 490 495

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro
 500 505 510

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 515 520 525

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly
 530 535 540

Val Ser Phe Pro Arg Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 545 550 555 560

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 565 570 575

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 580 585 590

Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
 595 600 605

Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys
 610 615 620

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr
 625 630 635 640

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
 645 650 655

Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
 660 665 670

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ala Pro Met Gly Ala Ala Ala Gly Trp
 675 680 685

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 690 695 700

<210> 163
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Anti-BCMA VH-CH1-Fc

<400> 163

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn
20 25 30

Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Pro Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 164
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> linker sequence

<400> 164

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 165
<211> 216
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Anti-BCMA-Whole LC

<400> 165

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asp Glu
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile His Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro
85 90 95

Asp Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 166

<211> 477

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> F3- NKG2D-binding scFv-Fc-AJchainB [VL(G4S)4VH]]

<400> 166

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Val Ser Phe Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Ala Pro Met Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Asp Lys Thr His Thr
245 250 255

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
260 265 270

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
275 280 285

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
290 295 300

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
305 310 315 320

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
325 330 335

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
340 345 350

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
355 360 365

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro
370 375 380

Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
385 390 395 400

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
405 410 415

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp
420 425 430

Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
435 440 445

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
450 455 460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470 475

<210> 167
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> linker sequence

<400> 167

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 168
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> linker sequence

<400> 168

Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 169
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone A49MI Heavy Chain variable region

<400> 169

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Pro Ile Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 170
<211> 15

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone A49MI - VH (non-Kabat)

<400> 170

Ala Arg Gly Ala Pro Ile Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 171
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone A49MQ Heavy chain variable region

<400> 171

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Pro Gln Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 172
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 of clone A49MQ - VH (non-Kabat)

<400> 172

Ala Arg Gly Ala Pro Gln Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 173

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone A49ML Heavy chain variable region

<400> 173

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Pro Leu Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 174

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 of clone A49ML - VH (non-Kabat)

<400> 174

Ala Arg Gly Ala Pro Leu Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 175

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> clone A49MF Heavy chain variable region

<400> 175

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Pro Phe Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 176

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 of Clone A49MF - VH (non-Kabat)

<400> 176

Ala Arg Gly Ala Pro Phe Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 177
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone A49MV Heavy chain variable region
<400> 177

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Pro Val Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 178
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone A49MV - VH (non-Kabat)
<400> 178

Ala Arg Gly Ala Pro Val Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 179
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> clone A49-consensus Heavy chain variable region

<220>
<221> misc_feature
<222> (102)..(102)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 179

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Pro Xaa Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 180
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone A49-consensus - VH (non-Kabat)

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)

<223> Xaa = Met, Leu, Ile, Val, Gln or Phe

<400> 180

Ala Arg Gly Ala Pro Xaa Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 181

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1 of clones ADI-27727, 28200 - VH

<400> 181

Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 182

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 of clone ADI-27727 - VH

<400> 182

Gly Asp Ser Ser Ile Arg His Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 183

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1 of clone ADI-29443(F43)- VH

<400> 183

Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5

<210> 184

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 of clone ADI-29443(F43)- VH

<400> 184

Gly Ser Asp Arg Phe His Pro Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 185
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clones ADI-29379(E79), 29378(E78) - VH

<400> 185

Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 186
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone ADI-29463(F63) - VH

<400> 186

Gly Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 187
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone ADI-29463(F63) - VH

<400> 187

Asp Thr Gly Glu Tyr Tyr Asp Thr Asp Asp His Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 188
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR1 of clone ADI-27744(A44) - VH

<400> 188

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 189
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone ADI-27744(A44) - VH
<400> 189

Asp Gly Gly Tyr Tyr Asp Ser Gly Ala Gly Asp Tyr
1 5 10

<210> 190
<211> 5
<212> PRT
<213> ARTIFICIAL SEQUENCE

<220>
<223> CDR1 of clones ADI-27744(A44), A49MI, A49ML, A49MV,
A49-consensus - VH
<400> 190

Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 191
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone ADI-27744(A44) - VH
<400> 191

Gly Ala Pro Met Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 192
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone 29378(E78) - VH
<400> 192

Glu Gly Ala Gly Phe Ala Tyr Gly Met Asp Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 193
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone A49MI - VH

<400> 193

Gly Ala Pro Ile Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 194
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone A49MQ - VH

<400> 194

Gly Ala Pro Gln Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 195
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of clone A49ML - VH

<400> 195

Gly Ala Pro Leu Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 196
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR3 of Clone A49MF - VH

<400> 196

Gly Ala Pro Phe Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 197
<211> 13
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3 of clone A49MV - VH

<400> 197

Gly Ala Pro Val Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 198

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker sequence

<220>

<221> Repeat

<222> (1)..(5)

<223> amino acids can be repeated 1-10 times

<400> 198

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5